

Сахарный диабет и рак.

Как воспрепятствовать формированию опасного тандема?

Уже третий год в Украине с переменным успехом продолжается реформа системы здравоохранения. Можно бесконечно долго обсуждать ее преимущества, недостатки и перспективы, однако совершенно ясно одно: как писал англиканский священник Ричард Хукер, «всякая перемена, даже перемена к лучшему, всегда сопряжена с неудобствами».

В целом суть иницируемых нововведений состоит в расширении сферы деятельности специалистов первичного звена, в том числе за счет лечения такого традиционно «узкопрофильного» заболевания, как сахарный диабет (СД), что предполагает усовершенствование теоретических знаний и практических навыков в указанной отрасли врачей общей практики – семейной медицины; определение основных акцентов деятельности с учетом последних мировых достижений; преодоление укоренившихся стереотипов и ошибочных суждений, не имеющих веских оснований; всестороннюю оценку свойств лекарственных препаратов.

Еще в 1950-х гг. была высказана гипотеза о потенцирующем воздействии СД на частоту появления злокачественных новообразований, что объяснялось схожестью факторов риска указанных патологий, к которым относятся ожирение, алкогольная и табачная зависимость, нерациональное питание, низкая физическая активность и др. Научные публикации, посвященные данной тематике и появившиеся в печати в последние десятилетия, приковывают внимание ученых: данные эпидемиологических исследований демонстрируют увеличение количества случаев онкопатологии различной локализации у пациентов с ожирением и СД; ряд авторов подчеркивают, что применение сахароснижающих средств оказывает различное влияние на вероятность возникновения злокачественных новообразований – как протекторное, так и провоцирующее.

Нет сомнений в том, что контингент больных СД в большей мере по сравнению с общей популяцией подвержен опасности заболеть онкологической патологией. Как утверждают S.J. Janket и соавт. (2003), для пациентов с СД наиболее характерны новообразования следующих локализаций: рак печени, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки. Несмотря на некоторые расхождения, ни в одном из проспективных исследований, сфокусированных на данном аспекте, относительный риск возникновения онкопатологии не был ниже 1,4–2,0 (прирост заболеваемости на 40% и более).

Разнородные данные получены в отношении рака грудной железы (РГЖ), почки, яичников; не подтверждена взаимосвязь СД и рака предстательной железы (РПЖ): параллельно увеличению времени с момента выявления СД риск развития РПЖ уменьшался.

Причины и механизмы роста онкопатологии при СД

К факторам, способствующим повышению онкологического риска при СД 2 типа, относят избыточную массу тела, центральный тип ожирения,

инсулинорезистентность/гиперинсулинемию (включая изменения уровня С-пептида и проинсулина, инсулиноподобных факторов роста – ИФР). Некоторые эксперты высказывают точку зрения о большей опасности нарушенной толерантности к глюкозе в сравнении с СД. При СД образуются некоторые продукты углеводного обмена, характеризующиеся антипролиферативным потенциалом, и увеличивается соотношение эстрогены/андрогены, чем предположительно объясняется снижение частоты РПЖ.

Закономерность появления злокачественных новообразований схематически описывается следующей последовательностью: нарушенная толерантность к глюкозе \geq СД 2 типа \geq гестационный диабет \geq СД 1 типа (Л.М. Берштейн и соавт., 2006). Определенную роль в увеличении частоты злокачественных новообразований на фоне СД играет генетический фактор.

Как отмечает Н.А. Кравчун (2013), у 27% пациентов, причиной смерти которых стал рак толстого кишечника (РТК), имела место инсулинорезистентность – ИР (в группе сравнения – у 3%); аналогичный показатель среди больных, умерших вследствие РГЖ, составил 9,5%. Доказано, что наличие метаболического синдрома (МС) у мужчин повышает вероятность развития РПЖ в 1,9 раза; подтверждена взаимосвязь ожирения и возникновения новообразований у 14% мужчин и 20% женщин.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) является одной из трех форм ИФР (ИФР-2 выявляется только у новорожденных, относительно ИФР-3 накоплено очень мало научных данных), осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма (что имеет большое значение в формировании опухолевого процесса). Он продуцируется гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропных рецепторов. Именно ИФР-1 реализует большинство эффектов соматотропного гормона в периферических тканях; его влияние названо «неуправляемой инсулиноподобной деятельностью».

В норме ИФР-1 связывается с соответствующими рецепторами, а его оставшаяся свободной часть – со специфическим гибридным белком. У пациентов с ИР или СД отмечается компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин, в свою очередь, имеет сродство не только к инсулиновым рецепторам, но и к рецептору ИФР-1, вследствие чего большинство рецепторов ИФР-1 оказываются заблокированными; также истощаются запасы белка, связывающего ИФР-1, в результате в крови циркулирует большое количество несвязанного ИФР-1. В выполненных ранее работах прослеживалась корреляция между уровнем свободного

ИФР-1 в крови и риском возникновения онкологических заболеваний.

! Ожирение и ассоциированная с ним гиперинсулинемия могут влиять на риск развития рака посредством связывания лиганда с рецептором инсулина и/или за счет повышения уровня циркулирующего ИФР-1. В условиях пролонгированной гиперинсулинемии увеличиваются концентрации свободных ИФР-1 и ИФР-2. Подтверждена прямая связь между индексом массы тела (ИМТ), гиперинсулинемией и уровнем свободного ИФР-1.

В метаанализе с участием более чем 900 тыс. пациентов, который лег в основу консенсуса American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) и American College of Endocrinology (ACE) 2013 г., было показано, что в случае показателя ИМТ \geq 25 кг/м² (даже при отсутствии ИР и СД) повышается вероятность возникновения рака эндометрия, РГЖ, РТК, рака щитовидной железы, т. е. опухолей различных локализаций (за исключением РПЖ, новообразований пищевода и легких).

Анализ взаимосвязи повышенного уровня инсулина в плазме, С-протеина и ИФР-1 показал учащение случаев онкологических заболеваний различных локализаций (РГЖ, РТК и др.).

В 2005 г. в работах Larsson и соавт. и Huxley и соавт. оценивали показатели онкологической заболеваемости у пациентов с СД (РТК и рак поджелудочной железы соответственно); исследования Larsson и соавт. (2006) были посвящены изучению распространенности рака мочевого пузыря, Kasperg и соавт. (2006) – РПЖ, El-Seraq и соавт. (2006) – рака печени; серия испытаний, выполненных в 2007 г., охватила рак эндометрия (Friberg et al.) и РГЖ (Larsson et al.); Mitri и соавт. (2008) сосредоточили внимание на СД и неходжкинской лимфоме. Численность пациентов в наблюдаемых группах в среднем составляла 50–60 человек.

Также активно изучалась взаимосвязь СД и уровня смертности по причине онкопатологии: Campbell и соавт. (2012) оценивали данный показатель у 65 пациентов мужского пола с РГЖ, раком печени, орофарингеальной области, поджелудочной железы, мочевого пузыря, РТК и РПЖ, а также у 60 женщин с диагностированным раком печени, раком эндометрия, поджелудочной железы, РТК и РГЖ; Currie и соавт. (2012) анализировали частоту летальных исходов, обусловленных онкологическими заболеваниями, в общем, а также ассоциированных с РГЖ, РПЖ, раком мочевого пузыря и легких (n=60) в частности. Максимальные показатели смертности зарегистрированы в когорте больных СД и РГЖ

Сахароснижающая терапия и онкологические риски

В исследовании UKPDS (1998) установлено снижение уровня онкологической смертности через 13,6 года от начала терапии метформином почти на 30%. В 2005 г. в BMJ была опубликована статья, посвященная результатам влияния метформина на риск возникновения злокачественных новообразований у пациентов с СД; авторы сделали вывод о способности данного лекарственного средства снижать вероятность

развития указанных состояний на 21% (J.M. Evans et al.).

Угнетение роста раковых клеток при РПЖ на фоне терапии метформином продемонстрировано в условиях *in vitro* в работе французских ученых I. Ben Sahra и соавт. (2008) – на 50 и 35% при пероральном и внутривенном использовании у мышей-носителей клеточной линии LNCaP соответственно. Антиопластический эффект метформина предположительно обусловлен его способностью снижать уровень циклина D1 в опухолях.

K.N. Phoenix и соавт. (2009) отметили, что экспозиция метформина в условиях *in vitro* ассоциировалась с угнетением роста РГЖ на 29% (клеточный тип MDA-MB-231) и 40% (клеточный тип MDA-MB-435). Вместе с тем ученые акцентировали внимание на необходимости дальнейшего изучения свойств метформина, в том числе в контексте усиления ангиогенеза, что несет негативный оттенок.

В 2010 г. эти же авторы сравнили влияние метформина на фоне диетических ограничений, стандартной поддерживающей диеты или рациона с высоким содержанием свободного сахара на рост опухоли и частоту вторичных метастазов в легких. Сочетание метформина с различными диетическими режимами сопровождалось снижением уровня ИФР-1, инсулина и глюкозы. Длительная терапия метформином, особенно в сочетании с высокоэнергетической диетой, обеспечивала наиболее выраженный положительный эффект.

Таблица. Анализ влияния метформина на уровень онкологической заболеваемости и смертности

| Исследование | Конечная точка | Риск | 95% ДИ |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------|
| Currie и соавт. (2012; n=66) | Онкологическая смертность | ОШ 0,85 ^a | 0,78-0,93 |
| Noto и соавт. (2012; n=77) | Онкологическая заболеваемость | ОШР 0,67 | 0,53-0,85 |
| | Колоректальный рак | ОШР 0,68 | 0,53-0,88 |
| | Гепатоцеллюлярный рак | ОШР 0,20 | 0,07-0,59 |
| | Рак легких | ОШР 0,67 | 0,45-0,99 |
| | Онкологическая смертность | ОШР 0,66 | 0,49-0,88 |
| Stevens и соавт. (2012; n=78) | Онкологическая смертность | ОР 1,02 | 0,82-1,26 |
| DeCensi и соавт. (2012; n=75) | Онкологическая заболеваемость | ОР 0,68 | 0,52-0,88 |
| | Онкологическая смертность | ОР 0,70 | 0,51-0,96 |
| Landman и соавт. (2012; n=76) | Онкологическая смертность | ОШ 0,43 ^b | 0,23-0,80 |

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ОШР – отношение рисков.

^a С поправкой на возраст, пол, статус курения, длительность периода с момента выявления рака, индекса коморбидности Charlson.

^b С поправкой на статус курения, возраст, пол, стаж диабета, уровень гликозилированного гемоглобина, уровень креатинина в сыворотке, индекс массы тела, артериальное давление, соотношение общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, альбуминурию, использование инсулина, применение препаратов сульфонилмочевины, наличие макроваскулярных осложнений.

Влияние различных видов терапии СД на развитие онкопатологии и уровень связанной с ней летальности долгое время находились в поле зрения исследователей (Landman et al., 2010; DeCensi et al., 2010; Stevens et al., 2012; Noto et al., 2012; Currie et al., 2012); результаты работ представлены в таблице. В настоящее время метформин является единственной противодиабетической молекулой, для которой четко доказаны уменьшение уровня онкологической смертности на 15% и снижение вероятности возникновения всех видов новообразований на 33%.

Что касается тиазолидиндионов, розиглитазон не рекомендован к применению (продолжаются дискуссии относительно возможности и рациональности его использования у некоторых категорий больных), а прием пиоглитазона ассоциируется с повышением уровня онкологической заболеваемости и смертности. Факторами риска признаны длительность применения пиоглитазона более 24 мес и кумулятивная доза свыше 28 000 мг (Azoulay et al., 2012).

! Согласно данным выполненного метаанализа, на котором базируется консенсус ААСЕ/АСЕ 2013, препараты, влияющие на экскрецию глюкозы, не имеют достаточной доказательной базы относительно влияния на частоту возникновения онкологических заболеваний; нельзя сделать четкий вывод о воздействии на указанный параметр инкретинов (ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов глюкагоноподобного пептида 1); инсулин может провоцировать повышение риска развития рака при применении в очень высоких дозах. Эффекты препаратов сульфонилмочевины в метаанализе не оценивались.

В одной из последних работ, выполненной в 2013 г. американскими учеными В. Thakkar и соавт. и опубликованной в журнале *Metabolism*, сравнивалось воздействие метформина и препаратов сульфонилмочевины на частоту возникновения онкопатологии у больных СД 2 типа. Изначально данный метаанализ включал 2077 статей из базы данных PubMed и более 600 тыс. пациентов, впоследствии осталось 39 полнотекстовых статей, соответствовавших критериям включения. Согласно результатам работы терапия метформином у 355 тыс. участников (24 испытания) обеспечивала снижение частоты развития онкопатологии на 30% (что сопоставимо с консенсусом ААСЕ/АСЕ 2013), тогда как лечение препаратами сульфонилмочевины приблизительно 297 тыс. больных ассоциировалось с увеличением частоты всех видов рака в среднем на 55%; вместе с тем отмечено, что полученные в метаанализе данные требуют подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

Эксперты полагают, что это связано с тем, что терапия метформином в качестве стартовой позволяет уменьшить ИР и гиперинсулинемию. У больных, начинающих лечение с монотерапии препаратами сульфонилмочевины, достижение контроля гликемии сопряжено с еще более значимым увеличением выраженности гиперинсулинемии, то есть преодолевается порог ИР и обеспечивается адекватный сахароснижающий эффект, но при этом количество инсулина и ИФР-1 растет, что реализуется в виде увеличения частоты онкологической патологии.

Почему эта проблема актуальна в Украине? Анализ статистических данных, касающихся лечебной тактики, использующейся у пациентов с СД, показывает, что около половины из них получают монотерапию препаратами сульфонилмочевины, что не согласуется с европейскими и мировыми подходами с доказанной эффективностью. Данные компании AMS свидетельствуют, что метформин – одна из 3 наиболее часто назначаемых в США лекарственных молекул (при этом учитываются стратегии лечения не только СД, но и МС, синдрома поликистозных яичников – СПКЯ). В настоящее время лечение СД без применения метформина возможно только в исключительных случаях:

- при наличии индивидуальной непереносимости;
- у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью;
- на фоне алкогольной зависимости.

Как правило, ограничения использования метформина связаны с опасностью лактатацидоза. В последние годы взгляды на проблему развития данного состояния претерпели изменения: рассматривается СД, а не лечение метформином. В Кокрановском систематическом обзоре (S.R. Salpeter et al., 2010) указано, что верхняя граница истинной частоты метформинобусловленного лактатацидоза у больных СД 2 типа составляет 4,3 на 100 тыс. пациенто-лет (для сравнения: в группе без метформина аналогичный показатель равен 5,4 на 100 тыс. пациенто-лет).

Метформин обладает хорошим профилем безопасности; согласно Протоколу оказания медицинской помощи детям с СД (Приказ МЗ Украины от 27.04.2006 г. № 254) он является единственным пероральным препаратом для лечения СД, разрешенным к использованию в педиатрической практике. Также метформин используется у женщин с СПКЯ при планировании и во время беременности.

! Обязательным условием при терапии метформином является пошаговая (с интервалом 7-10 дней) титрация доз начиная с 500 мг с целью минимизации осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Оценка результативности лечения выполняется через 2-3 мес после достижения дозы 2000 мг/сут.

Еще в июне 2010 г. в онлайн-версии консенсусного отчета ADA/ACS, освещавшего связь между СД и раком, один из ведущих экспертов, профессор-онколог Майкл Поллак (Университет МакГилла, г. Квебек, Канада), резюмировал: «На данный момент сведения относительно снижения риска развития рака у пациентов с СД на фоне терапии метформином не настолько убедительны, чтобы можно было рекомендовать метформин с целью профилактики или лечения рака; тем не менее этот вопрос находится в поле активного исследования. Вероятность возникновения злокачественных новообразований не стоит считать одним из определяющих факторов при подборе противодиабетического препарата у среднестатистического пациента, но, если речь идет об отдельных больных из группы высокого риска, стоит подойти к этому вопросу с большим вниманием». Иными словами, при использовании любой терапевтической возможности у каждого врача есть 2 варианта – удастся достичь желаемого эффекта или нет; при отказе от нее – всего один.

Достаточно обширный массив научных данных, доступных сегодня медицинской общественности, подтверждает плеiotропные эффекты метформина, в том числе умеренное протекторное влияние в отношении риска развития онкологических заболеваний у пациентов с СД. И хотя полученные сведения требуют дальнейшего изучения, дополнения, обсуждения экспертами-онкологами и, в случае одобрения, отражения их в профильных национальных протоколах, можно утверждать, что при наличии соответствующих показаний лечение СД без использования метформина на сегодняшний день невозможно.

На украинском фармацевтическом рынке представлен метформин производства компании «Берлин-Хеми» – препарат Сиофор®. Эффективность и безопасность лекарственного средства многократно подтверждена в рамках клинических исследований. Сиофор® – препарат, узнаваемый пациентами и пользующийся заслуженным авторитетом у клиницистов как надежный инструмент лечения СД 2 типа.

Клинические исследования, посвященные детальному рассмотрению терапевтической эффективности метформина, продолжаются. Несмотря на то что данное лекарственное средство широко используется врачами уже более 50 лет, его и сейчас называют «бестселлером, который прочитан не до конца». «Клиническая судьба метформина – тот редкий случай, когда с увеличением опыта применения открываются плюсы, а не минусы; границы его терапевтического потенциала имеют явную тенденцию к расширению», – заметил в одной из авторских публикаций известный украинский эндокринолог В.И. Паньків.

Подготовила **Ольга Радучич**